

# Artritis psoriásica

A. Turrión Nieves<sup>a,\*</sup>, R. Martín Holguera<sup>b</sup>, A. Movasat Hadjkan<sup>c,d</sup>, C. Bohórquez Heras<sup>c,d</sup> y M. Álvarez de Mon Soto<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Enfermedades Autoinmunes-Reumatología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España. <sup>b</sup>Facultativo especialista en Neumología. Centro Médico Arganda. Arganda del Rey. Madrid. España. <sup>c</sup>Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune-Reumatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España. <sup>d</sup>Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

## Palabras Clave:

- Artritis psoriásica
- Espondiloartritis
- Terapia biológica

## Keywords:

- Psoriatic arthritis
- Spondyloarthritis
- Biologic treatment

## Resumen

**Introducción.** La artritis psoriásica (Aps) es una enfermedad musculoesquelética inflamatoria que presenta al menos tres de los siguientes hechos: psoriasis, distrofia ungueal, dactilitis, factor reumatoide negativo o neoformación ósea yuxtaarticular.

**Epidemiología.** Su prevalencia se estima en el 0,5% de la población, presentando una incidencia anual de 4-8 casos por 100.000 habitantes/año. Se presenta a cualquier edad. Es una enfermedad muy heterogénea en cuanto a sus diferentes formas de afectación articular.

**Etiología/etiopatogenia.** Se han establecido múltiples teorías en relación con su etiopatogenia, así en un sujeto genéticamente predispuesto la acción de un agente lesivo desencadena un proceso inflamatorio que se autopropaga en el tiempo, causando lesión estructural bien por la inflamación en sí o por los procesos reparativos que lo acompañan.

**Manifestaciones clínicas.** Los pacientes presentan inflamación articular, lesión entesítica, dactilitis, afectación cutánea/ungueal. Además de las formas espondilares o entesopáticas pueden aparecer formas clínicas poliarticulares, muy parecidas a las de la artritis reumatoide, formas de afectación de interfalángicas distales y más raramente formas mutilantes.

**Diagnóstico.** El diagnóstico es clínico al no existir ninguna determinación analítica patognomónica.

**Pronóstico y tratamiento.** Presenta mal pronóstico dejada a su evolución natural, aunque hay casos que remiten espontáneamente, lo habitual es que necesiten un tratamiento que evite la progresión estructural. Hay formas clínicas que no responden a los tratamientos tradicionales con FAME y/ o AINE, precisando la utilización de fármacos biológicos.

## Abstract

### Psoriatic arthritis

**Introduction.** Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory musculoskeletal disease that displays at least three of the following symptoms: psoriasis, nail dystrophy, dactylitis, negative rheumatoid factor or juxta-articular new bone formation.

**Epidemiology.** Prevalence is estimated in 0.5% of the population, with an annual incidence of 4-8 cases per 100,000 inhabitants per year. It can develop at any age. It is a very heterogeneous disease regarding to the different forms of joint involvement.

**Etiopathogenesis.** Multiple theories have been established when it comes to its etiopathogenesis, so in a genetically predisposed individual the action of a harmful agent triggers a self-perpetuating inflammatory process over time, thus causing a structural lesion due to either the inflammation itself or to the associated repair processes.

**Clinical manifestations.** Patients present joint swelling, enthesitis, dactylitis, nail/skin involvement. Aside from enthesopathies or spondylitis, other polyarticular clinical forms can appear which are similar to rheumatoid arthritis, also distal interphalangeal involvement and, more rarely, mutilans form.

**Diagnosis.** Diagnosis is mostly clinical since there are no pathognomonic analytical features.

**Prognosis and treatment.** Prognosis is poor if left to its natural progress, though there are cases that remit spontaneously, it is common they require a treatment that avoids structural progress. Some clinical forms do not respond to traditional treatments with DMARDs and/or NSAIDs, thus requiring biological drugs.

\*Correspondencia

Correo electrónico: anaturrion@hotmail.com

## Concepto

La artritis psoriásica (Aps) es una enfermedad inflamatoria de patogenia inmunológica de etiología desconocida, carácter sistémico en el que predomina la afectación articular en pacientes que padecen psoriasis<sup>1</sup>. Inicialmente fue considerada como una variante de la artritis reumatoide (AR), con factor reumatoide negativo, de la que fue descrita como entidad independiente en los años 70<sup>2</sup>.

## Clasificación

Desde la propuesta inicial de Wright, a lo largo de los años varios autores han elaborado nuevos criterios para la clasificación de la Aps; sin embargo no se ha conseguido un consenso general para su aplicación. Debido a ello, el grupo GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) ha desarrollado los denominados criterios CASPAR (*Classification of Psoriatic Arthritis*)<sup>3</sup> cuya finalidad es obtener un instrumento que permita una caracterización homogénea de los pacientes, y así poder comparar los datos existentes en los diversos estudios internacionales en esta patología<sup>4</sup>.

Los primeros criterios propuestos por Wright presentan una sensibilidad del 91% y una especificidad del 98%:

1. Artritis inflamatoria en tres o más articulaciones.
2. Ausencia de factor reumatoide y nódulos reumatoideos.
3. Presencia o historia de lesiones de psoriasis en piel o uñas.

Esta aproximación diagnóstica presenta limitaciones, ya que teniendo mucha sensibilidad y especificidad para la artritis no incluye las formas de afectación del raquis, entesitis ni tenosinovitis, excluyendo a pacientes que presenten FR positivo<sup>5</sup>.

Los universalmente aceptados en la actualidad son los criterios CASPAR que presentan una sensibilidad del 94% y una especificidad del 98%.

El paciente tiene que presentar enfermedad inflamatoria articular (periférica, espinal o entesítica), con 3 o más puntos en cualquiera de las 5 categorías siguientes:

1. Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis. La presencia actual de psoriasis se define como la psoriasis en la piel o en el cuero cabelludo evaluado por un reumatólogo o dermatólogo (la psoriasis actual tiene una puntuación de 2; el resto de las características puntúan con 1). La historia personal de psoriasis puede obtenerse del paciente, el médico de cabecera, el dermatólogo, el reumatólogo y otro personal sanitario cualificado. La historia familiar de psoriasis es la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado de acuerdo con lo referido por el paciente.

2. Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicolisis, *pitting* e hiperqueratosis observados en la exploración actual.

3. Prueba negativa para el factor reumatoide determinado por cualquier método excepto por látex. Es preferible mediante ELISA o nefelometría.

4. Historia actual de dactilitis, definida como hinchazón de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo.

5. Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación. Se trata de una osificación mal definida (excluidos osteofitos) observada en radiografías simples de las manos o los pies.

De los criterios CASPAR hay que tener en cuenta que han sido desarrollados para clasificar al paciente con Aps y no para realizar su diagnóstico en la clínica diaria, incluyen aspectos como el de la afectación entesítica o la espinal.

## Etiopatogenia

La incidencia de psoriasis es mayor entre parientes de primer y segundo grado que entre la población general. Este hecho apoya la base genética de la enfermedad, existiendo varios estudios de asociación genética que han identificado variantes en el gen relacionados como el que codifica el receptor de la interleuquina (IL) 23 (IL-23R) y en la región no traducida del gen de la IL-12B (p40) como indicadores de riesgo de psoriasis, estos genes codifican la proteína *ring finger* (RNF114) y la *zinc finger* (ZNF313), ampliamente expresadas en la piel. Las variantes de la IL-23R también están asociadas a la espondilitis anquilosante (EA) y a la Aps<sup>6</sup>; otro gen, el CDKAL1, se encuentra asociado a la psoriasis moderada/grave, además de a la enfermedad de Crohn y a la diabetes mellitus tipo 2, junto con una mayor prevalencia de cardiopatía en pacientes con psoriasis.

El importante papel del sistema inmunitario en la evolución de la enfermedad (susceptibilidad y mantenimiento de la psoriasis) viene respaldado por múltiples estudios como la asociación genética de la psoriasis con la vía de la interleuquina 23, uno de estos aporta datos adicionales sobre la susceptibilidad de los genes del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) a inducir a la proteína 3 (TNFAIP3) y a la proteína 1 que interacciona con la anterior dentro de la ruta del factor nuclear Kb (NF-κβ) y dentro de una región genética que potencialmente se relaciona con la modulación de las respuestas inmunes mediadas por las células Th2 colaboradoras. El análisis genómico completo del transcriptoma específico de la psoriasis, además del análisis exhaustivo de las variantes génicas, ha aportado una importante información sobre las vías y células implicadas en la enfermedad, apuntando a las células dendríticas y las células T como tipo de célula clave y los interferones tipo I, interferón gamma y TNF-alfa como citoquinas importantes<sup>7</sup>.

Las células dendríticas constituyen un elemento clave en la generación de la respuesta inmunitaria adaptativa en la psoriasis, su número está aumentado en las placas cutáneas psoriásicas. Estas células presentadoras de antígeno secretan citoquinas mediadoras incluidas IL-12 e IL-23 que inducen la proliferación y activación de las células T y que favorecen la diferenciación de las células T *helper* tipo 1 y tipo 17, respectivamente. Debe señalarse que la respuesta Th-17 tiene una particular importancia en el epitelio. Las células Th-17 activadas producen citoquinas incluidas IL-17A, IL-17F e IL-22. La IL-17 que también puede ser secretada por otros linfocitos (sistema innato, células gamma-delta T y linfocitos CD8 positivos Tc17), y potencialmente por neutrófilos.

La piel es la primera barrera entre el sistema inmunitario y el medio externo, y además existe la hipótesis de que la microbiota cutánea podría ser un estímulo regulador relevante de su función. Así, se ha demostrado que *Staphylococcus epidermidis*, germen comensal inofensivo a nivel cutáneo, induce protección cruzada por células T frente a *Leishmania major*<sup>8</sup>. El papel de los microorganismos en la etiología de la psoriasis está avalado por la existencia de una alteración en el procesamiento de los péptidos y productos de origen bacteriano en los pacientes que padecen psoriasis.

La disregulación del sistema inmunitario en respuesta a la microbiota contribuye a la patología inflamatoria; de forma análoga a la propuesta para la intestinal en relación con la patogenia de la enfermedad de Crohn (que se ha comprobado es cuatro veces más frecuente en pacientes con psoriasis que en la población general).

Los mecanismos defensivos inducen a la proliferación de queratinocitos y la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-alfa) quimioquinas y péptidos antimicrobianos, el mantenimiento del bucle inflamatorio se perpetúa a partir de la atracción de otras células de la respuesta innata y adaptativa que potencian la persistencia del proceso inflamatorio. La cascada inflamatoria también activa mediadores de la angiogénesis, e induce la producción de moléculas de adhesión endotelial que estimulan la migración de células del sistema inmune a la lesión psoriásica.

En la afectación histológica en la sinovial de la Aps periférica se observa una hipervascularización tortuosa distinta a la que presenta la AR, siendo más parecida a la de las espondiloartropatías. La tinción de proteínas citrulinadas intracelulares y los complejos HLA-II (péptido gp39) no están presentes en formas poliarticulares ni oligoarticulares de la Aps, aunque sí puede verse en la sinovial de Aps hiperplasia linfocítica ectópica similar a la que presentan los pacientes con AR.

El análisis comparativo en sangre periférica y sinovial revela que la expresión de IL-17 es más alta en el tejido sinovial que en sangre periférica en Aps, no ocurriendo así en la AR. Aunque células Th 17 se han descrito en sinovial de pacientes con AR y en pacientes con Aps, el tratamiento con anticuerpo monoclonales frente a dicha citoquina ha demostrado eficacia en Aps y no así en AR. Se ha descrito heterogeneidad en la expresión de los receptores de IL-17 entre AR, Aps y osteoartritis (OA) como explicación a la no respuesta al bloqueo de estas citoquinas<sup>9</sup>.

El mecanismo por el que se describe la afectación axial en la Aps y cómo a la vez puede existir afectación periférica no está claramente establecido, aunque la importancia del TNF-alfa y el eje IL-23/17 son claves. El paradigma central, más aceptado, en conocimiento de la afectación cartilaginosa en la Aps se encuentra definido por la descripción del “complejo enteso-sinovial de McGonagle” que defiende que la relación existente entre la entesis y la sinovial permite el desarrollo de sinovitis a partir de la liberación de mediadores de la respuesta inflamatoria, con la existencia de un mecanismo estresante local en la unión al hueso, explicando así el fenómeno de Koëbner articular-entesítico<sup>10</sup>.

La subpoblación de células Th17 secretan una variedad de citoquinas que desencadenan la cascada inflamatoria en varias líneas celulares que se encuentran activadas en psoria-

sis y en la Aps. Existen estudios en modelos murinos que apoyan el papel de la IL-23 presente en la entesis, clave en el desarrollo de las espondiloartropatías<sup>11</sup>. Otros estudios indican que la IL-23 promueve a las células Th 17 a secretar IL-22 y desempeña esta última un importante papel en la destrucción articular y en la anormal deposición ósea<sup>12</sup>. En el líquido sinovial de pacientes con Aps se ha observado la presencia de abundantes células Th 17 y la mayoría de estas son células T de memoria y receptores a las citoquinas en los fibroblastos sinoviales de estos pacientes<sup>13</sup>.

## Manifestaciones clínicas

La Aps como enfermedad inflamatoria de patogenia inmunológica es una enfermedad inflamatoria sistémica que, aun presentando como dato clave la afectación por artritis, tiene también manifestaciones extraarticulares, fundamentalmente de la piel.

## Manifestaciones dermatológicas

La afectación cutánea más frecuente es la psoriasis vulgar que suele afectar en forma de placas eritematodescamativas en superficies de extensión de miembros. No existe relación entre la gravedad de la afectación cutánea por la psoriasis ni la extensión con la afectación articular, la afectación ungueal es más frecuente en pacientes con artritis (50-80% según las series), existiendo una fuerte asociación con la afectación de las interfalángicas distales (IFD). La presencia de más de 20 hoyuelos de *pitting* ungueal es muy sugestiva de psoriasis, pudiendo ser la única manifestación psoriásica que presente el paciente. Hay que tener en cuenta la posibilidad de afectación por psoriasis en otras localizaciones menos frecuentes como son pliegues, región interglútea o el cuero cabelludo, ya que el eczema psoriásico en estas localizaciones y oligoartritis suele ser una forma de presentación de la enfermedad.

La afectación cutánea suele anteceder a la articular (aproximadamente en un 75% de los casos), siendo más infrecuente la presencia de artritis previa a la psoriasis, hemos de recordar que hay casos que se diagnostican por la existencia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado.

## Manifestaciones articulares

La heterogeneidad de la enfermedad conlleva la necesidad de realizar una clasificación de las manifestaciones articulares con fines predominantemente pronósticos, siendo múltiples los estudios en este sentido. La primera realizada en 1956 separa en 3 subgrupos a las Aps (poliarticular, afectación de IFD y forma espondilar). Estos autores posteriormente definieron 5 patrones diferentes de enfermedad añadiendo posteriormente forma mutilante y forma oligoarticular, son múltiples los estudios que describen los patrones de afectación de la Aps, aceptándose actualmente como más útil la separación entre formas de afectación axial, formas periféricas y formas mixtas.



**Fig. 1.** Imagen en la que se observa dactilitis en el primer dedo de una mano; artritis de interfalángica distal asimétrica en el tercer dedo de mano izquierda y quinto de la mano derecha. Afectación ungueal.

### Afectación articular periférica: artritis y dactilitis

La forma de artritis periférica puede ser oligoarticular, monoarticular o poliarticular. Se puede afectar cualquier articulación, la más característica es la afectación de las IFD, siendo un rasgo diferencial con respecto a la AR pero no es la forma más frecuente de enfermedad, suele asociarse a afectación ungueal.

El patrón oligoarticular asimétrico es el de presentación más frecuente, aunque existen discrepancias según las series estudiadas con respecto a las formas poliarticulares, diferencias debidas a que las series de estudio no son homogéneas en el tiempo de evolución de la enfermedad. No es rara la presentación de oligoartritis asimétrica más otras formas de presentación de la enfermedad (fig. 1).

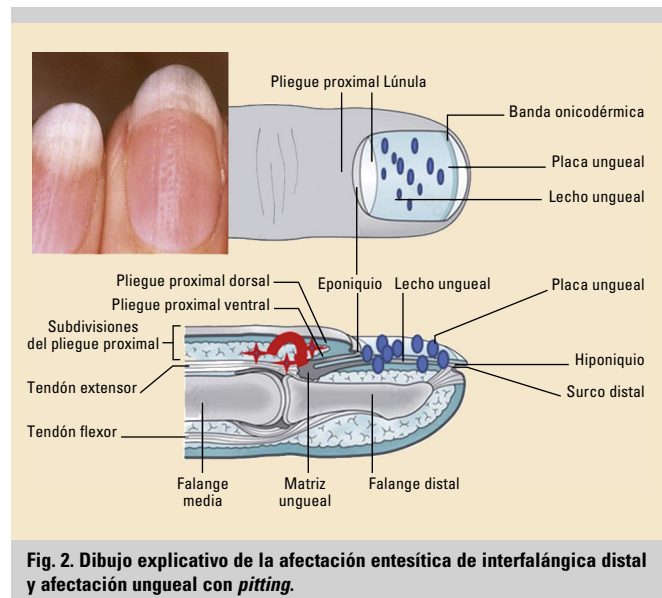
Existe una forma de artritis grave y destructiva que afecta a pequeñas articulaciones de manos y pies llamada artritis mutilante (menos de un 5%), en ella la articulación se observa destruida (imagen radiológica de lápiz en copa) y clínicamente se manifiesta con telescopaje del dedo afectado; al igual que en la artritis de IFD constituye una afectación diferencial de la enfermedad y no se considera modelo independiente de Aps.

La dactilitis o dedo en salchicha está causada por la inflamación de estructuras que presentan sinovial en los dedos, bien sea la propia articulación o la vaina tendinosa de los flexores del dedo afecto, se acompaña de edema de partes blandas adyacente, desempeñando un papel importante la entesis en su fisiopatología; remitimos al protocolo diagnóstico del presente número en el que se desarrolla con mayor profundidad esta manifestación clínica.

Se han descrito casos de linfedema de extremidades en pacientes con poliartritis psoriásica, habitualmente bilateral, que se encuentra asociado a tenosinovitis y entesitis. Suele responder bien a los esteroides orales.

### Afectación articular axial: espondilitis y entesitis

Al estar catalogada la Aps dentro de las espondiloartropatías inflamatorias, se ha establecido en la etiopatogenia la entesopatía como mecanismo clave en la afectación. La presencia de HLAB-27 como marcador genético se encuentra en un porcentaje mayor que en las otras formas de manifestación arti-



**Fig. 2.** Dibujo explicativo de la afectación entesítica de interfalángica distal y afectación ungueal con pitting.

cular, y se relaciona con la sacroileítis. Esta sacroileítis suele ser unilateral y se presenta como lumbalgia inflamatoria. A diferencia de la EA, la afectación axial por psoriasis aparece en hombres en estadios de enfermedad más evolucionados, siendo menos sintomática que en la EA, sin condicionar tanto la movilidad de la columna vertebral. La afectación radiológica se produce en forma de sindesmofitos más toscos que en la EA y asimétricos. No es rara la afectación solo del segmento cervical del raquis. Al ser paucisintomática existe disociación clinicorradiológica, se aconseja desde el grupo GRAPPA la detección activa de esta forma de enfermedad.

La entesitis puede aparecer también en las formas periféricas sin afectación axial, pero es más frecuente en las formas espondilares. Su localización más frecuente es la entesis del tendón de aquiles. La afectación del complejo enteso-ungueal a nivel de las IFD apoya la etiopatogenia de esta enfermedad (fig. 2), aunque esta localización no se establece en los recuentos entesíticos, sí lo hacen otras como la afectación de cresta ilíaca, trocánteres, etc.

Como manifestación clínica se establece el dolor espontáneo en dichas localizaciones que se valora a partir de la presión local de la zona dolorosa, actualmente a través de técnicas de imagen como la resonancia magnética o la ecografía, en manos expertas, se detectan afectaciones inflamatorias en las entesis asintomáticas.

Una forma clínica peculiar catalogable dentro de la afectación espondilar es el síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis), su localización más habitual es la pared anterior del tórax.

### Otras manifestaciones extraarticulares

Además de la afectación cutánea, otras manifestaciones extraarticulares más infrecuentes son la afectación ocular en forma de uveítis anterior aguda, habitualmente como sucede en otras formas de espondiloartritis, normalmente se asocian a formas axiales HLA-B27 positivo.

Otra manifestación extraarticular que se ha relacionado con la etiopatogenia de la enfermedad<sup>11</sup> es la afectación intestinal subclínica que se ha estimado que afecta hasta a un 16% de pacientes con Aps, en especial en las formas oligoarticulares y espondilíticas.

### Complicaciones

Es una enfermedad inflamatoria crónica con afectación sistémica que predispone a la presencia de síndrome metabólico, dislipidemia aterogénica, hipertensión, obesidad (abdominal), diabetes mellitus y resistencia a la insulina, predisposición a la trombosis y esteatosis hepática<sup>14</sup>.

Altera la calidad de vida del paciente, produce incapacidad física y laboral, relacionándose con una mayor incidencia de depresión y ansiedad, tabaquismo y enolismo, aumentando la morbimortalidad de quien la padece. La presencia de síndrome metabólico triplica el riesgo de diabetes tipo 2 y duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Otros factores que pueden contribuir a la comorbilidad en los pacientes con psoriasis son el alcoholismo y el tabaquismo, aumentando el riesgo de mortalidad<sup>15</sup> en pacientes hospitalizados por psoriasis. Se ha relacionado el tabaquismo con la psoriasis, especialmente en las formas pustulosas, así como el desarrollo de psoriasis con acontecimientos estresantes; es conocida la asociación de psoriasis con puntuaciones altas de depresión, ansiedad, obsesividad y dificultades con la verbalización de emociones. Probablemente la comorbilidad psicológica relacionada con la psoriasis contribuya al sedentarismo, el alcoholismo y el tabaquismo, aumentando el riesgo de otras complicaciones.

Los pacientes con psoriasis severa tienen un aumento de riesgo de 3,18 para el desarrollo de linfoma de Hodgkin<sup>16</sup> y de 10,75 para el desarrollo de linfoma cutáneo de células T, aunque se encuentra en debate el posible aumento de incidencia de tumores en pacientes con psoriasis<sup>17</sup>.

Entre las complicaciones de la enfermedad debemos incluir las relacionadas con la posible toxicidad a los fármacos utilizados en su tratamiento, e incluso la posibilidad de un aumento de la incidencia de infecciones en relación con la inmunosupresión farmacológica.

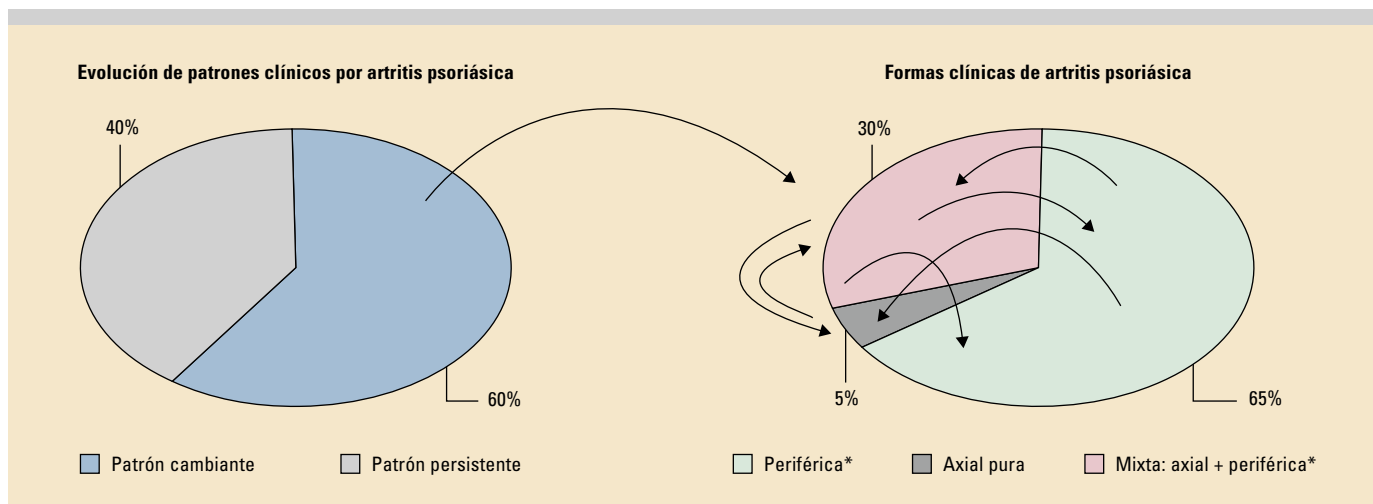
### Historia natural

Resulta extremadamente difícil establecer cuál es la historia natural de la enfermedad, ya que se trata de un enfermedad muy heterogénea en su forma de presentación, las dificultades en los estudios y la ausencia de un determinante analítico diagnóstico o distintivo de los patrones clínicos dificulta aún más su estudio evolutivo. El hecho de que existan multitud de clasificaciones y ninguna de ellas sea aceptada universalmente hace que la comparación sea aún más compleja.

La enfermedad suele comenzar de forma insidiosa con dolor nocturno, leve rigidez matutina y artromialgias; aproximadamente un 30% de los pacientes presentan un inicio agudo como oligopoliartritis. En ocasiones puede presentarse como una entesitis o una dactilitis, hay casos en que el inicio de la sintomatología está precedido de un traumatismo local<sup>18</sup>.

La edad de inicio de la sintomatología articular se estima alrededor de los 40 años. La relación por género hombre/mujer está próxima a 1, con predominio en las formas poliarticulares en el género femenino y en las espondilares en el masculino.

Se estima que aproximadamente un 60% de los pacientes cambian de patrón clínico de afectación, manteniéndose en el mismo un 40%. De manera que puede comenzar como oligoarticular evolucionar a poliarticular o ser poliarticular y añadir la afectación axial (fig. 3). Existe gran diversidad de estudios que intentan precisar la evolución de la enfermedad o encontrar factores que puedan utilizarse como predictivos de cambio, pero debido a la heterogeneidad de presentación/



**Fig. 3. Esquema comparativo de la afectación de interfalángica distal. Entren en remisión a los 2,6 años en formas precoces de artritis psoriásica un 20%. El resto presenta lesiones estructurales, erosiones o secuelas que cambian de patrón clínico de afectación (es factor de mal pronóstico un mayor número de articulaciones afectadas y ser mujer).**

\*Las formas periféricas incluyen formas oligoarticulares y formas poliarticulares.

clasificación según la forma clínica, no existen datos concluyentes.

Lo que sí se encuentra universalmente aceptado como factor pronóstico de mala evolución de la enfermedad es la presencia al inicio del diagnóstico de la misma de los reactantes de fase, sobre todo una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada. Gladman en diversos estudios apoya que la evidencia de inflamación significativa en la primera visita predice una peor progresión de la enfermedad, mientras que una VSG baja protege de dicha evolución<sup>19</sup>. Se ha propuesto a los niveles elevados de VSG como uno de los mejores predictores de la progresión del daño, siendo uno de los factores asociados con un aumento de la morbilidad en la Aps.

## Pruebas diagnósticas

No existe ninguna prueba diagnóstica analítica específica. El aumento de reactantes de fase no es útil, de hecho varían con el subtipo diagnóstico. Muchas veces no se correlacionan con la actividad inflamatoria, aunque como hemos descrito con anterioridad sí sirve como determinante pronóstico, la presencia de cifras de VSG elevada predice una mayor progresión a daño articular.

El factor reumatoide y los autoanticuerpos antinucleares (ANA) son habitualmente negativos.

De los marcadores genéticos, el HLAB-27 se presenta positivo en las formas axiales con mayor incidencia, siendo bastante menos prevalente que en la EA. El HLA-CW6 solo es útil en caso de sospecha de Aps sin psoriasis cutánea, no se utiliza en la práctica clínica habitual.

En cuanto a las pruebas de imagen, el patrón erosivo (en ocasiones muy difícil de distinguir de la OA) (fig. 4) en las IFD con la presencia de periostitis, la coexistencia de cambios erosivos con la formación de nuevo hueso que pueden ocurrir a la vez en la misma articulación o en diferentes del mismo dedo; la afectación mutilante (fig. 5), que en ocasiones es indolora con pruebas electroneurográficas dentro de

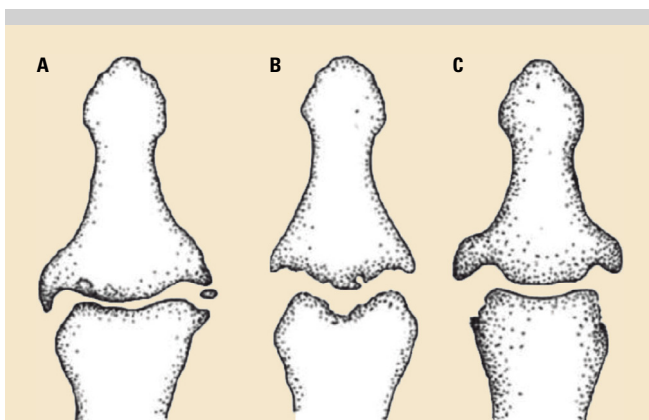


Fig. 4. A. Osteoartritis no erosiva (pinzamiento asimétrico interlinea articular más osteofitos). B. Osteoartritis erosiva (pinzamiento asimétrico más erosiones-geodas). C. Artritis psoriásica (pinzamiento más erosiones más periostitis e imagen de bigote de gato).



Fig. 5. Radiografía de pies en la que se observa afectación por artropatía mutilante asimétrica en ambos pies.

la normalidad, nos orientan a la afectación por psoriasis. Asimismo sirve de sospecha la presencia de sacroileítis asimétrica o la existencia de sindesmoftos no marginales asimétricos, el predominio de daño radiológico en región cervical induce a la posible presencia de espondiloartritis psoriásica.

## Diagnóstico diferencial

La Aps puede remedar clínicamente otras formas de artritis con las que suele precisar hacer el diagnóstico diferencial y que enumeramos a continuación.

### Osteoartritis erosiva

Ambas, Aps y OA pueden característicamente afectar a las IFD, siendo frecuente la coincidencia de afectación cutánea por psoriasis y la presencia de OA erosiva, nódulos de Heberden, dificultando el diagnóstico en la práctica clínica habitual, la afectación ungueal característica de la psoriasis o la presencia de otras formas de enfermedad (oligoartritis o lumbalgia inflamatoria) nos puede orientar más hacia Aps.

### Artritis reumatoide

En las formas de afectación poliarticular de la psoriasis, siendo en ocasiones prácticamente indistinguible, orienta la afectación hacia la Aps la distribución más asimétrica, la presencia de afectación de IFD o la presencia de dactilitis o dedo en salchicha. Dificulta el diagnóstico el que un pequeño porcen-

taje de pacientes muestre factor reumatoide positivo y hasta un 7% de las Aps presenten anticuerpos antipéptidos citrilinados positivos, normalmente a títulos muy bajos en comparación con los que se observan en la AR.

## Artritis reactivas

Habitualmente son formas de oligoartritis asimétricas que pueden presentar entesitis y dactilitis, pero los antecedentes en semanas previas al inicio del cuadro de una infección genitourinaria (uretritis) o intestinal, y el hecho de no presentar afectación cutánea por psoriasis ayuda al diagnóstico diferencial.

## Artritis por afectación inflamatoria intestinal

Los patrones de afectación articular en pacientes que presentan enfermedad inflamatoria intestinal (EII) pueden en muchas ocasiones ser indistinguibles de la afectación por Aps, ya que es posible que se presenten formas axiales o formas periféricas asimétricas, simétricas, etc. En ocasiones en la Aps pueden presentarse lesiones microscópicas en la mucosa intestinal que habitualmente no se detectan macroscópicamente. Habitualmente, la EII se sospecha por los datos clínicos de afectación intestinal y precisa la confirmación histológica mediante endoscopia y biopsia. La afectación ungueal y la cutánea por psoriasis no suele estar presente en la EII.

## Espondilitis anquilosante

La afectación espondilar en pacientes con psoriasis puede ser indistinguible de la que se presenta en la EA. La afectación periférica de la espondilitis con dactilitis monoartritis o entesitis ocurre en ambas enfermedades indistintamente. Solo la presencia de psoriasis o algún dato radiológico más característico de la Aps (sacroileítis unilateral asimétrica) nos puede hacer apuntar a la presencia de una de Aps, así los sindromos no marginales asimétricos y el predominio de afectación de la región cervical más que en la lumbar apunta a Aps.

## Artritis gotosa

Tanto la artritis gotosa como la Aps pueden manifestarse inicialmente como monoartritis aguda, y en el caso de la psoriasis no es rara la presencia de elevación de niveles de ácido úrico en sangre periférica, pudiendo coexistir ambas formas de artritis. La presencia de cristales de urato monosódico en líquido sinovial confirma el diagnóstico de artritis gotosa. La presencia de otros hallazgos sugestivos de psoriasis como la afectación ungueal, la afectación prominente de las IFD, entesitis o sacroileítis podría hacernos sospechar la existencia de Aps.

## Tratamiento farmacológico

Las estrategias farmacológicas se complementan en la mayor parte de los casos con otros tipos de intervenciones como educacionales, medidas rehabilitadoras, fisioterápicas, en ocasiones quirúrgicas, o tratamientos con fármacos tópicos o intraarticulares. Describiremos solo el tratamiento farmacológico utilizado en la Aps.

Está descrito ampliamente en la literatura que en las espondiloartritis con afectación exclusivamente axial son útiles los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los fármacos biológicos, careciendo de utilidad en esas afecciones los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME) clásicos como metotrexate, leflunamida, salazopirina, etc. Pero en la Aps en formas no espondilares o con afectación periférica se usan los FAME, en formas axiales de Aps se combinan dichos fármacos con las terapias biológicas, colaborando en mantener la eficacia de las mismas e incluso en la optimización de los fármacos biológicos.

El grupo GRAPPA<sup>20</sup> ha propuesto varios índices de actividad en la Aps para evaluar la respuesta terapéutica, pero aún no están universalmente aceptados. En la actualidad, se aboga por tratamientos agresivos en Aps temprana, siguiendo la evidencia observada en pacientes con AR, “*Treat to target*”. El tratamiento debe incluir fármacos que controlen eficazmente la inflamación para evitar el deterioro articular. Asimismo, han publicado un set de recomendaciones terapéuticas para varios dominios de la Aps<sup>21</sup> para alcanzar una mínima actividad inflamatoria.

## Antiinflamatorios no esteroideos

En pacientes con formas poco agresivas o de escasa actividad se utilizan los AINE, analgésicos e incluso esteroides en dosis bajas. La mayoría de los pacientes son tratados con estos, consiguiendo una respuesta favorable de alivio de los síntomas. La entesitis, la dactilitis y las formas poliarticulares precisan habitualmente de otras opciones terapéuticas para su control como son los FAME y/o fármacos biológicos.

## Fármacos modificadores de enfermedad

En una revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane<sup>22</sup> concluyen que metotrexato por vía parenteral en dosis altas (entre 15-25 mg/semanales), salazopirina y, posiblemente, azatioprina y etetrinato son los únicos agentes que demuestran ser estadísticamente mejores que el placebo en la Aps, indican que sería necesario realizar más ensayos clínicos multicéntricos para comprobar la eficacia de estos últimos, así como de colchicina y metotrexato en dosis bajas. De todos estos fármacos solo metotrexato y leflunamida presentan en ficha técnica entre sus indicaciones terapéuticas la de la Aps.

### Metotrexato

Se puede considerar el fármaco de elección<sup>23</sup> en artritis periférica que no responde a AINE. La dosis necesaria de este

para obtener una respuesta satisfactoria es superior a las que habitualmente se utilizan en el tratamiento de la AR, se pauta en una dosis semanal separada habitualmente en dos tomas o subcutánea si son dosis mayores de 15 mg. Su hepatotoxicidad y la toxicidad hematológica son las principales limitaciones.

### **Sulfasalacina o salazopiririna**

Ha demostrado un efecto beneficioso frente a placebo en dosis de 3 g/día, siendo más eficaz en las formas periféricas, pero en cambio carece de claros efectos beneficiosos sobre las lesiones cutáneas, estando por ello y por su posología en desventaja con respecto a metotrexate. El beneficio en entesitis en formas juveniles de enfermedad apoya su utilización.

### **Ciclosporina A**

Se utiliza sobre todo para las manifestaciones cutáneas, aunque existen estudios en los que se compara con metotrexate sin observar diferencias significativas en la respuesta. Su utilización se ve limitada por los efectos secundarios en cuanto a control de la función renal e hipertensión.

### **Azatioprina**

No existen datos suficientes que avalen su utilización, aunque hay casos descritos en los que se ha demostrado su eficacia.

### **Leflunamida**

Ha mostrado también gran eficacia en la Aps. La dosis empleada es de 20 mg/24 horas; en un estudio ruso apoyan su utilización en formas poliarticulares, concluyendo que disminuye la progresión de la enfermedad<sup>24</sup>.

Recientemente se ha aprobado el uso de apremilast en el tratamiento de la Aps. Se trata de un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 que se ha comprobado que es útil en pacientes en los que otros FAME no han sido eficaces; hay estudios en los que se observa su utilidad en entesitis y dactilitis<sup>25</sup>.

Otro fármaco cuya indicación está pendiente de aprobar es tofacitinib. Se trata de un inhibidor de la Janus Kinasa 3 que se administra por vía oral y ha demostrado su eficacia en la AR y en la psoriasis, aunque tofacitinib<sup>26</sup> aún no se encuentra comercializado nuestro país.

En general, los FAME estarían contraindicados en pacientes con infección activa, insuficiencia renal o hepática o ante riesgo de mielosupresión y neoplasias, excepto carcinoma de piel no melanoma.

Para la vigilancia de la toxicidad de estos fármacos debe realizarse un hemograma, bioquímica con estudio de perfil hepático y renal periódicamente (mensual al inicio y trimestral posteriormente).

Estos fármacos se han utilizado en monoterapia, así como en combinación. La asociación de metotrexato con sulfasalacina o metotrexato con leflunamida han mostrado en repetidas ocasiones una eficacia superior que en monoterapia. Hemos de recordar que la eficacia de estos fármacos suele tardar en ponerse de manifiesto al menos 3 meses, por lo que no es de extrañar que en casos muy sintomáticos precisen AINE e incluso dosis bajas de esteroides concomitantemente.

## **Terapias biológicas**

Son fármacos que han sido inicialmente aprobados y de utilidad comprobada en pacientes con AR. Su mecanismo de acción difiere de los FAME tradicionales, ya que su diana es una citoquina (la mayoría de ellos el TNF-alfa) bloqueando por ello su acción o interrumpiendo la transducción de la señal inmunológica y modulando así la función de las células implicadas en la inflamación.

La presencia de TNF-alfa en las entesis, la sinovial, la piel psoriásica, el intestino y las articulaciones sacroilíacas en pacientes con espondiloartropatías apoyan la utilización de fármacos que bloquean esta molécula<sup>27-29</sup>.

Mientras que la eficacia de fármacos biológicos en la Aps ha sido demostrada repetidamente en ensayos clínicos y confirmada por estudios de medicina basada en la evidencia, la ausencia de medidas de desenlace en la Aps aceptadas como respuesta a los tratamientos<sup>30</sup> lleva a desconocer el impacto real de estos fármacos en el curso de la enfermedad.

Son fármacos que se utilizan en segunda línea cuando los tratamientos convencionales como metotrexato han fallado o son insuficientes para su control. Un aspecto que hay que considerar es su elevado coste para los servicios sanitarios públicos, aunque han demostrado ser eficientes. Según su mecanismo de acción distinguimos los siguientes.

### **Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa**

De los cinco anti-TNF que están aprobados para el tratamiento de la Aps no hay estudios que comparen la eficacia entre ellos. Existe un metaanálisis<sup>31</sup> en el que concluyen que no existen diferencias entre fármacos, sí frente a placebo y también son más eficaces frente a metotrexato solo. Mejoran tanto la actividad de la enfermedad en cuanto a artritis, afectación cutánea, entesitis y dactilitis, así como la calidad de vida del paciente<sup>32</sup>. En la actualidad se encuentran comercializados estos cinco fármacos, cuya diana a bloquear es el TNF-alfa.

**Infliximab.** Es un anticuerpo anti-TNF monoclonal quimérico (murino-humano). El único de los anti-TNF que se administra por vía intravenosa, el resto son subcutáneos, con eficacia demostrada en pacientes con Aps tanto de la afectación articular como cutánea.

**Etanercept.** Es un antagonista del receptor soluble del TNF-alfa de origen recombinante. En un estudio de la variación del perfil de las interleuquinas en pacientes con psoriasis en tratamiento con etanercept se observó una disminución significativa de IL-1, IL-6, interferón gamma y en menor medida de TNF-alfa.

**Adalimumab.** Es un anticuerpo monoclonal anti-TNF humanizado. La utilidad de este fármaco en la Aps está ampliamente contrastada.

**Certolizumab.** Es un fragmento Fab de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNF-alfa conjugado con polietilenglicol, pegilado; por lo que la molécula no tiene región Fc.



**Golimumab.** Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 dirigido contra el TNF-alfa. Bloquea al tener gran afinidad las dos formas bioactivas del TNF, tanto el TNF circulante como el unido a la membrana celular, impidiendo la unión a sus receptores.

La seguridad en la utilización de estos fármacos según un metaanálisis de la Cochrane es equiparable entre todos los distintos anti-TNF. Aumentan el riesgo de infecciones graves, incluyendo sepsis o neumonía, infecciones por gérmenes oportunistas, así como reactivación de infección tuberculosa, la insuficiencia cardíaca congestiva y el linfoma con respecto a controles. Dentro del metaanálisis se relacionan estos efectos secundarios con el mayor índice de retirada de anti-TNF en pacientes con EA<sup>33</sup>.

Existen estudios que corroboran que la presencia de anticuerpos frente al anti-TNF disminuye su eficiencia. De los anti-TNF, algunos son más inmunógenos que otros, por lo que precisarían aumentar la dosis de los mismos con el tiempo o su retirada al no ser coste efectivos una vez desarrollados los anticuerpos. Entre los menos inmunógenos están etanercept y certolizumab pegol; hasta el momento actual no hay claramente un perfil de paciente que sea más susceptible de crear anticuerpos, por lo que no existe una clara indicación de unos anti-TNF frente a otros.

Está demostrado que la falta de respuesta a uno de los antagonistas no implica necesariamente la ineficacia de otro.

Para la mayoría de estos fármacos biológicos los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente si el paciente no ha respondido en este periodo de tiempo.

En general, los anti-TNF son fármacos que deben evitar su utilización en pacientes con infecciones activas y, si estas son potencialmente graves, están contraindicados. No se deben utilizar en pacientes ANA positivos, anticuerpos anti-DNA o lupus eritematoso sistémico, o con síndromes mielo o linfoproliferativos. Tampoco en pacientes con neoplasia en los 5 años previos (salvo si el tumor padecido es cutáneo no melanoma, adecuadamente tratado y curado). Los efectos secundarios más frecuentes de estos fármacos son el desarrollo de infecciones y el riesgo de enfermedad neurológica desmielinizante, siendo objeto de debate la posibilidad del desarrollo de linfomas. En general, los anti-TNF pueden considerarse fármacos seguros, la mayoría de los efectos adversos a estos fármacos pueden ser considerados “efectos de clase” que pueden aparecer con todos los anti-TNF.

Antes de comenzar el tratamiento se debe descartar una infección tuberculosa activa o latente mediante radiografía de tórax e intradermoreacción de Mantoux. Teniendo en cuenta las características de la población susceptible de recibir tratamiento, se considerará que la prueba cutánea de tuberculina es positiva si la induración es mayor de 5 mm. En caso de obtenerse un resultado negativo en la prueba cutánea de tuberculina, esta se repetirá transcurrida una semana, ya que existe la posibilidad de que la hipersensibilidad a la tuberculina se atenúe con el tiempo o tras tratamientos inmunosupresores.

Se debe descartar cualquier tipo de infección aguda o crónica antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis,

y no se deben utilizar vacunas con gérmenes vivos. Se aconseja la vacunación antigripal estacional y antineumocócica previa y según el nuevo documento de consenso del Colegio Americano de Reumatología ACR, en pacientes con serología negativa para el virus de la hepatitis B (VHB) se aconseja la vacunación previa. En el caso de los niños, si precisan tratamiento con anti-TNF se debe completar el calendario vacunal previo al inicio del tratamiento.

En pacientes portadores del VHB que precisen anti-TNF deben estar estrechamente controlados en cuanto a signos y síntomas de infección activa durante el tratamiento y durante los meses siguientes a la finalización de este. Estos pacientes deben ser tratados concomitantemente con un antivírico frente al virus B eficaz, en colaboración con un experto en hepatología o en enfermedades infecciosas. El tratamiento antivírico será crónico y se mantendrá incluso una vez finalizado el tratamiento anti-TNF, son de elección entecavir o adefovir. Si se produce una reactivación de la hepatitis B, incluso en tratamiento con antivírico, se debe interrumpir el anti-TNF y cambiar a otra terapia antivírica eficaz y un tratamiento de soporte hepático adecuado, ya que se han descrito casos de desenlace fatal en algunos pacientes portadores crónicos del VHB<sup>34</sup>.

En pacientes que precisen intervención quirúrgica se aconseja suspender el anti-TNF en las semanas anteriores a la cirugía (según la vida media del fármaco, así en los fármacos como etanercept sería suficiente la suspensión durante dos semanas, mientras que el resto de anti-TNF precisarían mayor periodo de suspensión previo a la cirugía). Se puede reanudar la administración una vez se haya completado el proceso de cicatrización y estén descartadas razonablemente complicaciones posquirúrgicas infecciosas.

### Inhibidores de las interleuquinas

**Ustekimumab.** Es un anticuerpo monoclonal humano IgG<sub>1</sub> obtenido mediante DNA recombinante que se une a la subunidad p40 de las interleuquinas IL-12 e IL-23. Está aprobada su indicación en pacientes con psoriasis, dactilitis y artritis periférica, se recomienda tras una respuesta inadecuada a FAME, siendo tratamiento de primera línea en entesitis y psoriasis ungueal<sup>35</sup>.

**Antiinterleuquina 17. Secukinumab.** Está aprobada su utilización en la Aps, es eficaz en el tratamiento de la afectación cutánea, la dactilitis y la entesitis, sin necesidad de tener en cuenta la utilización previa de un anti-TNF. Se ha demostrado una significativa mayor inhibición del daño estructural en la semana 24 con respuesta mantenida en la semana 52.

**Antiinterleuquina 6. Tozilizumab.** Es un anticuerpo anti-receptor de la IL-6. En anti-IL-6 subcutáneo en Aps, describen una predisposición a síndrome metabólico y en general en espondiloartritis no está demostrada su utilidad<sup>36,37</sup>.

### Asociaciones

Los FAME se suelen utilizar asociados a AINE y en ocasiones en dosis bajas de esteroides (dosis altas mayores de

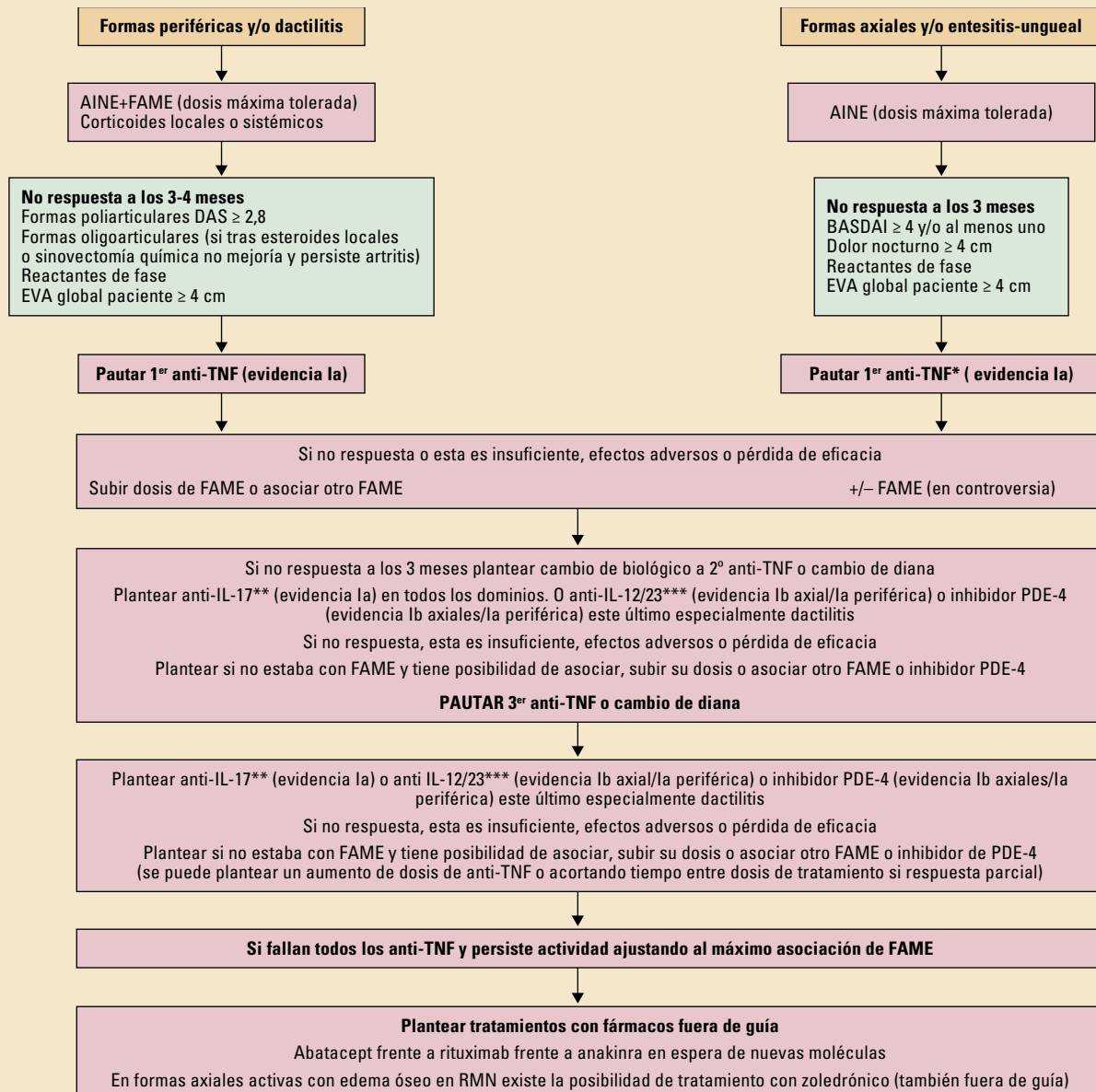


Fig. 6. Propuesta de algoritmo terapéutico de la artritis psoriásica.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; BASDAI: *Disease activity Index* de BAS; DAS: *Disease activity Score*; FAME: fármacos modificadores de enfermedad; RMN: resonancia magnética nuclear; TNF: factor de necrosis tumoral.

\*Los anti-TNF- $\alpha$  no han demostrado eliminar el daño estructural en la afectación axial, pero sí una mejoría clínica.

\*\*El anti-IL-17 ha demostrado ser eficaz en formas erosivas (probablemente sería el más útil en las formas mutilantes).

\*\*\*Hemos de recordar que IL-12/23 tarda más en ser efectiva, 28 semanas.

7,5-10 mg/día de prednisona se han relacionado con reacciones eritrodérmicas). Normalmente precisa la Aps dosis más altas de metotrexate que en la AR. Tal y como hemos aprendido de la asociación de FAME en la AR de FAME, también son útiles en la Aps, con los consiguientes controles de toxicidad, pudiéndonos encontrar pacientes en los que se asocia metotrexato con salazopirina o con leflunomida remediando la pauta COBRA que es eficaz en pacientes con AR, aunque no existe evidencia de la asociación en la Aps puede ser útil<sup>38</sup>.

Los fármacos biológicos habitualmente son utilizados en combinación con FAME convencionales, fundamentalmente metotrexato<sup>39</sup>, aunque se pueden utilizar en monoterapia, pero está demostrado que al menos con infliximab se optimiza la dosis de utilización y conlleva un menor recambio del fármaco si se combina con FAME. Están incluidos en las guías de recomendaciones terapéuticas<sup>38</sup> de esta enfermedad.

La administración conjunta o combinada de dos o más fármacos biológicos está contraindicada, ya que aumenta el riesgo de infección sin mejorar su eficacia.

## Líneas terapéuticas

En una reciente revisión del grupo GRAPPA (Grupo para la investigación y evaluación de la psoriasis y la Aps) se establecen una serie de recomendaciones en el tratamiento de la Aps según el dominio involucrado o por el que se encuentra afectado el paciente.

De los diversos fármacos en estudio para el tratamiento de la Aps hay fármacos cuyo uso está avalado por distintos niveles de evidencia científica: evidencia Ia y evidencia Ib, algunos de ellos recogidos en el esquema que hemos realizado (fig. 6) sobre líneas terapéuticas según el perfil de afectación del paciente y el fármaco que con mayor probabilidad responda al tratamiento o fuera el más adecuado<sup>40</sup> esquema de tratamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis                      ✓ Artículo de revisión  
 ✓ Ensayo clínico controlado      ✓ Guía de práctica clínica  
 ✓ Epidemiología

- Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassara E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(4):300-17.
- Wright V, Moll JM. Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1971;21(5):627-32.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73.
- Fernández Sueiro JL, Pertegaz Diaz S. Nuevos criterios de Clasificación en la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2007;3Supl2:10-4.
- Torre Alonso JC. Use and application in clinical practice of the CASPAR criteria. *Reumatol Clin.* 2010;6S1:18-21.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509.
- Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5)Suppl93:S2-6.
- Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastentmuller W, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science.* 2012;337(6098):1115-9.
- van Baarsen LG, Lebre MC, van der Coelen D, Aarass S, Tang MW, Ramwadhoebe TH, et al. Heterogeneous expression pattern of interleukin 17A (IL-17A), IL-17F and their receptors in synovium of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: possible explanation for nonresponse to anti-IL-17 therapy? *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):426-014-0426-z.
- McGonagle D, Benjamin M, Tan AL. The pathogenesis of psoriatic arthritis and associated nail disease: not autoimmune after all? *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(4):340-7.
- Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gamma+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1069-76.
- Benham H, Norris P, Goodall J, Wechalekar MD, FitzGerald O, Szentpetery A, et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R136.
- Raychaudhuri SK, Saxena A, Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(6):1019-23.
- Dauden E, Castaneda S, Suarez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103Suppl1:1-64.
- Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999;135(12):1490-3.
- Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126(10):2194-201.
- Poupard C, Brenaut E, Horreau C, Barnette T, Misery L, Richard MA, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27Suppl3:36-46.
- Langevitz P, Buskila D, Gladman DD. Psoriatic arthritis precipitated by physical trauma. *J Rheumatol.* 1990;17(5):695-7.
- Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol.* 1995;22(4):675-9.
- Coates LC, Helliwell PS. Disease measurement--enthesitis, skin, nails, spine and dactylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(5):659-70.
- Anandarajah AP, Ritchlin CT. The diagnosis and treatment of early psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(11):634-41.
- Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3)(3):CD000212.
- Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2005;64Suppl2:ii74-7.
- Pchelintseva AO, Korotaeva TV, Godzenko AA, Korsakova I, Stanislav ML, Denisov LN. Results of leflunomide treatment of psoriatic arthritis. *Ter Arkh.* 2007;79(8):22-8.
- Deeks ED. Apremilast: A review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs.* 2015;75(12):1393-403.
- Mease PJ. Psoriatic arthritis treatment update. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69(3):243-9.
- Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol.* 1997;24(3):518-23.
- Benjamin M, McGonagle D. Basic concepts of enthesitis biology and immunology. *J Rheumatol Suppl.* 2009;83:12-3.
- McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P, Green M, Pease C, Emery P. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1998;41(4):694-700.
- Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Waxman R, Coates LC, Veale JD, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):272-7.
- Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2008;35(5):883-90.
- Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T.* 2010;35(12):680-9.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2)(2):CD008794.
- Ibáñez Bosch R. Management of difficult clinical situations in rheumatoid arthritis: hepatitis. *Reumatol Clin.* 2009;5S1:53-60.
- Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373(9664):633-40.
- Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):95-100.

37. Ogata A, Umegaki N, Katayama I, Kumanogoh A, Tanaka T. Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. *Joint Bone Spine*. 2012;79(1):85-7.
38. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510.
39. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):319-26.
40. ●● Elyoussfi S, Thomas BJ, Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):603-12.